

Višestruki zloćudni tumori u pacijenta s leukemijom vlasastih stanica: prikaz slučaja

Multiple malignant tumors in patient with hairy cell leukemia: case report

Martina Murković^{1*}, Toni Valković²

Sažetak. Cilj: Cilj rada je prikazati slučaj pacijenta s metakronom pojavom liposarkoma, leukemije vlasastih stanica (engl. *Hairy cell leukemia*, HCL) i karcinomom bubrega te se osvrnuti na dosadašnje literaturne podatke o pojavi višestrukih malignih bolesti u pacijenata s HCL-om. **Prikaz slučaja:** Prikazan je slučaj 38-godišnjeg pacijenta kojemu je nakon operacije i radioterapije liposarkoma utvrđena patološka metabolička aktivnost koštane srži na PET/CT-u (engl. *Positron emission tomography/Computed tomography*), što je pobudilo sumnju na postojanje limfoproliferativne bolesti te je upućen na hematološku obradu kojom je utvrđen HCL. Pacijent je neko vrijeme samo praćen te se nakon pogoršanja parametara bolesti sproveo liječenje HCL kladribinom, čime se postigla remisija hematološke bolesti. U daljnjem tijeku rutinski se učinila ultrasonografija abdomena kojom se ustanovi fokalna lezija lijevog bubrega. Nakon učinjene urološke obrade, učinjena je parcijalna nefrektomija, a patohistološkom analizom utvrđeno je da se radi o svijetlostaničnom tipu karcinoma podrijetla bubrežnih tubula. **Zaključak:** Pacijenti oboljeli od HCL-a imaju povećan rizik od razvoja drugih zloćudnih bolesti, kako različitih solidnih tumora, tako i drugih hematoloških novotvorina. Tijekom praćenja pacijenata s HCL-om potrebno je misliti na moguću pojavu drugih tumora, budući da su sekundarne maligne bolesti čest uzrok morbiditeta i mortaliteta u ovoj grupi pacijenata. Važno je pacijente s ovom vrstom limfoproliferativne bolesti pažljivo pratiti i vršiti sve uobičajene mjere primarne i sekundarne prevencije drugih vrsta raka. Potrebna su daljnja istraživanja mogućeg učinka kemoterapije na pojavu sekundarnih tumora u ovoj grupi pacijenata, ali isto tako imunoloških i eventualnih drugih patofizioloških mehanizama samog HCL-a koji mogu dovesti do češće pojave drugih zloćudnih novotvorina.

Cljučne riječi: kladribin; leukemija vlasastih stanica; liposarkom; tumor bubrega; višestruka primarna neoplazma

Abstract. Aim: To present a patient with metachronous occurrence of liposarcoma, HCL (hairy cell leukemia) and renal cell carcinoma and analyze previous literature data on the occurrence of multiple malignancies in HCL patients. **Case report:** We report a case of a 38-year-old patient who operated and treated liposarcoma with radiotherapy and in whom pathological metabolic activity of bone marrow was found on PET/CT (Positron emission tomography/Computed tomography). This finding raised a suspicion about the existence of lymphoproliferative disease and the patient was sent to hematological examination in which was revealed that patient has HCL. The patient was monitored and treatment with cladribine was started after there was deterioration in the blood count. Subsequently remission occurred. Abdominal ultrasound was done and focal lesion of left kidney was found. Partial nephrectomy of the left kidney was done. Histopathological analysis revealed clearcellular kidney carcinoma. **Conclusion:** Patients with HCL have a higher risk of developing other malignant diseases, both solid tumors, and other hematologic neoplasms. It is important to think of secondary malignancies during the patient's monitoring, since secondary

Napomena: Prikaz slučaja izrađen je u sklopu radionice „Kako napisati dobar prikaz slučaja?“ u organizaciji časopisa *Medicina Fluminensis* Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci i Znanstvenog odbora svih studenata (ZOSS) Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci (voditeljica: doc. dr. sc. Nina Pereza, dr. med.).

¹Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka

²Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka

*Dopisni autor:

Martina Murković
Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet
Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka
e-mail: mmurkovic75@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

malignancies are a frequent cause of morbidity and mortality in HCL patients. The patient with this type of lymphoproliferative disease needs to be closely monitored and also needs to keep up with primary and secondary measures to prevent cancer development. Further research about the correlation of chemotherapy and incidence of secondary malignancies is needed, but also it is important to research immunological and other pathophysiological mechanisms which can increase the occurrence of secondary malignancies.

Key words: Cladribine; hairy cell leukemia; liposarcoma; multiple primary neoplasms; renal cell carcinoma

Opisan je slučaj mladog pacijenta koji je najprije obolio od liposarkoma, zatim od leukemije vlasastih stanica, a nakon provedenog liječenja i postizanja remisije hematološke bolesti dijagnosticiran je karcinom bubrega.

UVOD

Leukemija vlasastih stanica (engl. *Hairy cell leukemia*, HCL) rijetka je hematološka maligna bolest karakterizirana pojavom abnormalnih B limfocita, a čini 2 % svih leukemija limfnog podrijetla te se do 5 puta češće javlja u muškaraca srednje dobi^{1,2}. Poremećaj je karakteriziran prisutnošću malih zrelih limfocita B s ovalnim jezgrama i obilnom citoplazmom, koji pokazuju gracilne, vlasima slične izdanke koji se nalaze u perifernoj krvi, ali difuzno infiltriraju koštano srž i crvenu pulpu slezene³. Ove stanice nazvane su trihociti. Najvažnija karakteristika bolesti je pancitopenija, monocitopenija, splenomegalija te nalaz vlasastih B-limfocita u krvi³. Karakteristična je ekspresija koreceptora CD25, CD103, CD11c i CD123 na površini limfocita².

HCL se povezuje s pojavom višestrukih zloćudnih tumora, što uključuje solidne tumore i neoplazme podrijetla limfocita^{4,5}. Postoje mnoge epidemiološke studije, provedene na raznim geografskim lokacijama, koje ukazuju na povećanu incidenciju sekundarnih tumora u pacijenata s HCL-om, a prva takva studija provedena je u SAD-u 1985. godine⁵. U dosadašnjim studijama utvrđena je povećana incidencija tumora kože u pacijenata s HCL-om te je utvrđena povezanost tumora bubrega i kolorektalnog karcinoma s HCL-om⁵. Također, u pacijenta s HCL-om zamijećena je češća pojava tumora štitne

žlijezde, tumora prostate i tumora pluća te neoplazmi limfnog podrijetla, odnosno non-Hodkinova i Hodgkinova limfoma⁵.

U prikazu je opisan slučaj mladog pacijenta koji je najprije obolio od liposarkoma, zatim od leukemije vlasastih stanica, a nakon provedenog liječenja i postizanja remisije hematološke bolesti dijagnosticiran je karcinom bubrega. U dosadašnjim studijama opisana je povezanost HCL-a i karcinoma bubrega, no nije opisana povezanost liposarkoma i HCL-a, odnosno pojava ovih triju novotvorine u istog pacijenta. Cilj rada je opisati slučaj pacijenta te se u raspravi osvrnuti na dosadašnje literaturne podatke o pojavi višestrukih malignih bolesti u pacijenata s HCL-om.

PRIKAZ SLUČAJA

Tridesetpetogodišnji pacijent je 2013. godine operiran zbog liposarkoma u Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra u Rijeci te je iste godine provedena lokalna radioterapija. Provođene su redovite kontrole onkologa i nije bilo znakova recidiva bolesti. Na PET/CT-u (pozitronska emisijska tomografija/kompjutorizirana tomografija) 2016. godine utvrđen je fokus patološkog metabolizma fludeoksiglukoze otvorene etiologije u području tetive musculus sartorius lijevo, netom iznad patele, te je dodatnom slikovnom obradom magnetskom rezonancijom (MR) utvrđeno kako nema ekspanzivnih lezija koje bi odgovarale rezidui, odnosno recidivu tumora. No, na PET/CT-u je uočena i difuzna pojačana metabolička aktivnost u koštanoj srži, što je pobudilo sumnju na postojanje limfoproliferativne bolesti, dok su bubrezi bili uredne morfologije i bez patološke metaboličke aktivnosti. Zbog toga je u svibnju 2016. tridesetpetogodišnji pacijent upućen na hematološku obradu. Pri dolasku u hematološku ambulantu pacijent je naveo da osjeća opću slabost i bol u lijevoj nozi, dok limfni čvorovi, jetra i slezena nisu bili palpabilni. U krvnim nalazima nije bilo znakova anemije, odnosno broj eritrocita iznosio je $4.70 \times 10^9/L$ (ref: $4.34 - 5.72 \times 10^9/L$), hemoglobin 138 g/L (ref: 138 – 175 g/L) te MCV 92.8 fL (ref: 83 – 97.2 fL), no utvrđena je trombocitopenija od $120 \times 10^9/L$ (ref: $158 - 424 \times 10^9/L$). Leukociti su bili u granici referentnih vrijednosti $4 \times 10^9/L$ (ref: $3.4 - 9.7 \times 10^9/L$) dok je apsolutni broj

neutrofila bio snižen $1.4 \times 10^9/L$ (ref: $2 - 6.5 \times 10^9/L$) kao i apsolutni broj monocita $0.1 \times 10^9/L$ (ref: $0.12 - 0.84 \times 10^9/L$). Ukupan postotak neutrofila bio je snižen i iznosio je 34.1 % (ref: 44 – 72 %), dok je postotak limfocita bio povišen, odnosno 60.5 % (ref: 20 – 46 %). Utvrđena je i blago ubrzana sedimentacija eritrocita – 34 mm/s (ref: 0 – 15 mm/s). U diferencijalnoj krvnoj slici utvrđeni su limfociti s vlasastim izdancima citoplazme, tj. trihociti. Učinjena je biopsija kosti kojom je nađeno da je koštana srž hipercelularna s obzirom na životnu dob te da je oko 90 % ispunjena nuklearnim stanicama srži na račun difuznih infiltrata limfatičnih stanica, okruglastih, ovalnih jezgara s obilnom citoplazmom. Stanice hematopoeze bile su izrazito reducirane. Bila je prisutna umjerena retikuloplazija gradusa 2 između limfatičnih infiltrata. Imunohistokemijski se pokazalo da su limfatični infiltrati CD20 i Annexin A1 pozitivni, CD3, CD5 i IgM negativni, te su činili oko 90 % nuklearnih stanica srži.

Imunofenotipizacijom stanica koštane srži među limfocitima B utvrde se pretežno monoklonske lambda pozitivne stanice koje izražavaju biljege CD20 jakog intenziteta, kao i CD103 biljeg, što upućuje na dijagnozu leukemije vlasastih stanica. Ultrasonografski je utvrđeno da su slezena i bubrezi bili uredne veličine te da su bubrezi bili urednog parenhima i bez patoloških tvorbi.

Temeljem učinjene obrade postavila se dijagnoza leukemije vlasastih stanica.

Na hematološkom konziliju utvrđeno je da nema indikacija za aktivno liječenje i pacijenta se redovito pratilo. U svibnju 2017. utvrđeno je pogoršanje trombocitopenije od $80 \times 10^9/L$ (ref: 158 – 424 $\times 10^9/L$) i ultrasonografijom je utvrđena tek naznačena splenomegalija od 123×60 mm, dok su bubrezi bili uredne veličine i bez patoloških tvorbi. Apsolutni broj neutrofila također je pokazao značajan pad te je iznosio $0.78 \times 10^9/L$ (ref: $2 - 6.5 \times 10^9/L$).

Pri ponovljenoj biopsiji kosti nađena je hipercelularna koštana srž, uz gotovo potpun gubitak masnih stanica na račun difuznih infiltrata srednje velikih limfocita, polimorfnih jezgri, obilnijih citoplazmi koji su bili CD20, CD79a i Annexin pozitivni, dok se stanice hematopoeze gotovo nisu nalazile. Budući da su se sada stekli kriteriji za početak aktivnog liječenja, u srpnju 2017. pacijent

je primljen na Zavod za hematologiju, reumatologiju i kliničku imunologiju kako bi se započelo liječenje bolesti. U to vrijeme pacijent već ima i B-simptome (znoji se noću, značajno je smršavio). Započeta je terapija kladribinom u dozi od 0,14 mg/kg s.c. kroz 5 dana uz primjenu antiemetika i antimikrobne profilakse. U fazi duboke neutropenije liječenje je komplicirano febrilitetom čiji uzrok nije utvrđen, a koji je empirijski liječen vankomicinom, meropenemom i flukonazolom. Nakon zadovoljavajućeg porasta broja neutrofila, regresije febriliteta te potpunog oporavka pacijent se otpušta kući početkom kolovoza 2017. godine.

Na reevaluaciji 3 mjeseca nakon sprovedene kemoterapije pacijent je naveo da se osjeća dobro, fizikalnim pregledom nije utvrđena limfadenopatija i splenomegalija te je došlo do potpune normalizacije nalaza KKS-a (kompletna krvna slika). Učinjena je punkcija koštane srži, biopsija i imunofenotipizacija u kojima se više nije našlo tumorskih stanica te je zaključeno da je postignuta kompletna remisija osnovne bolesti. U siječnju 2018. rutinski se učini ultrasonografija trbuha u svrhu praćenja veličine slezene te se ustanovi fokalna lezija lijevog bubrega, nakon čega se započinje urološka obrada. Učinjen je UTZ (ultrazvuk) i MR abdomena gdje je potvrđena fokalna lezija u donjem polu lijevog bubrega promjera 30 mm. Postavljena je sumnja na postojanje tumora bubrega i preporučena je parcijalna nefrektomija lijevog bubrega. Prije operacija učinjen je kontrolni pregled hematologa, kojim je potvrđena remisija osnovne bolesti.

U veljači 2018. učinjena je parcijalna nefrektomija lijevo i tkivo je poslano na patohistološku analizu kojom je utvrđeno da se radi o svijetlostaničnom tipu karcinoma podrijetla bubrežnih tubula, gradusa II. Veličina primarnog tumora bila je 2,6 cm te je tumor bio nodularano građen, od polygonalnih stanica, svijetle do eozinofilne citoplazme koje su činile tubule i solidna područja. Nađeno je krvarenje u tumoru dok nije bilo prisutne centralne hijalinizacije. Pseudokapsula je bila djelomično prisutna i infiltrirana tumorom, no nije bilo širenja tumora u okolne strukture, mikrovaskularne i perineuralne invazije te tumor nije infiltrirao prisutne mišićne vene. Neposredno uz okolinu tumora u parenhimu bubrega se nalazio mono-

nuklearni upalni infiltrat i fibroza, dok su pojedinačni glomeruli bili sklerozirani.

Pacijent je trenutno dobro, bez simptoma i znaka bilo koje od dijagnosticirane i liječene zloćudne bolesti, radno aktivan te njegovo stanje redovito prate nadležni specijalisti.

Pacijenti oboljeli od HCL-a imaju povećan rizik od razvoja drugih zloćudnih bolesti te je tijekom njihova praćenja potrebno misliti na moguću pojavu drugih tumora, budući da su sekundarne maligne bolesti čest uzrok morbiditeta i mortaliteta u ovoj grupi pacijenata.

RASPRAVA

U pacijenata s HCL-om povećana je učestalost sekundarnih malignih bolesti². Slučaj našeg pacijenta koji je obolio od liposarkoma, nakon toga od HCL-a te na kraju i od karcinoma bubrega, rijetka je pojava. Koliko nam je poznato do sada u literaturi nije opisan takav slučaj. Incidencija HCL-a iznosi 2 na 1.000.000, dok je incidencija karcinoma bubrega 7 na 100.000, što ukazuje na to da je mala vjerojatnost slučajne pojave karcinoma bubrega nakon leukemije vlasastih stanica⁶. Incidencija sekundarnih malignih bolesti u HCL-a je 22 % prema podacima iz studije Goodmana i suradnika¹. HCL i karcinom bubrega bolesti su mezodermalnog podrijetla koje se najčešće pojavljuju između 55. i 65. godine života⁶. Obje bolesti češće se pojavljuju u muškaraca i postoje dokazi da je c-myc možda uključen u njihovu patogenezu.⁶

Osim karcinoma bubrega, u pacijenta s HCL-om u literaturi se opisuje česta pojava karcinoma kolona te tumora kože, a u nekim slučajevima u istih pacijenata javili su se karcinom bubrega i karcinom kolona². Neke studije opisuje tumore kože poput karcinoma pločastih i bazalnih stanica kao najčešću sekundarnu malignu bolest u HCL-a^{2,6}. Također je u pacijenata s HCL-om zabilježena pojava i drugih hematoloških malignih bolesti kao što su non-Hodkinov limfom, Hodkinov limfom, kronična limfocitna leukemija i akutna mijeloična leukemija^{2,5}. Od ostalih zloćudnih bolesti zabilježena je pojava tumora štitne žlijezde te pojava tumora pluća i prostate². Nema podatka u literaturi o pojavi sarkoma, tj. liposarkoma u pacijenata s HCL-om.

Radioterapija i citotoksični lijekovi koji se primjenjuju u liječenju malignih bolesti povezuju se s povećanom incidencijom pojave sekundarnih neoplazmi⁷. Pretpostavlja se da su sekundarni tumori u HCL-a multifaktorijalnog podrijetla, pa stoga i da nastanku tumora može pridonijeti imunodeficijencija vezana uz samu leukemiju, ali i primjenu citostatika, kao i mutageni učinci citotoksičnih agensa i radioterapija⁷. Naš je pacijent liječen radioterapijom nakon što je operirao liposarkom na nozi, nakon čega se otkrio HCL koji je liječen nukleozidnim analogom purina – kladribinom. Kladribin dovodi do limfocitotoksičnosti zbog akumulacije DNA lomova, aktivacije DNA polimeraze i zbog poticanja odlaska stanica u apoptozu⁸. U literaturi postoji podatak da je prosječno vrijeme kroz koje dođe do pojave sekundarne maligne bolesti nakon liječenja kladribinom 77 mjeseci⁹. U našeg pacijenta prošlo je 6 mjeseci između liječenja kladribinom i pojave karcinoma bubrega, što je značajno kraće vrijeme i što govori u prilog pretpostavci da nastanak karcinoma bubrega u našem slučaju možda ipak nije bio vezan za primjenu kladribina. Opisan je slučaj pacijenta koji je prije početka liječenja kladribinom imao dvije lezije na jetri, za što se otkrilo da je loše diferenciran karcinom nepoznatog podrijetla¹⁰. Tijekom terapije kladribinom tumorske mase u jetri uvećale su se i umnožile, što je dovelo do zatajenja jetre i smrtnog ishoda u roku od mjesec dana¹⁰. Poznato je da kladribin dovodi do povećane i produljene supresije broja CD4(+) T limfocita, obično kroz razdoblje od 2 do 3 godine, što također može pogodovati nastanku sekundarnog tumora predstavljajući okidač u razvoju sekundarne novotvorine i u našeg pacijenta⁵. Iako su pacijenti s HCL-om mlađi od 40 godina, s obzirom na veliku učestalost relapsa bolesti, tijekom života kumulativno izloženi većem broju ciklusa kemoterapije, pojavnost sekundarnih malignih bolesti je niža u odnosu na pacijente starije dobi u kojih je pojavnost viša, naročito kako se povećava broj ciklusa kemoterapije primijenjenih u relapsima leukemije². Stoga prema podacima iz literature dob pacijenta i kumulativni učinci terapije možda mogu biti povezani s razvojem sekundarnih tumora². Smrt od sekundarnih malignih bolesti najčešći je uzrok mortaliteta u pacijenata

s HCL-om^{11,12}. Ono što je izuzetno važno i intrigantno je da se sekundarni tumori češće pojavljuju i u pacijenata koji nisu primili nikakvu terapiju za HCL, pa se smatra da bi sami intrinzički imunološki defekti koji se pojavljuju u HCL-a, a koji nisu vezani za samo protutumorsko liječenje, mogli biti razlog većoj predispoziciji za razvoj udruženih maligniteta⁷. Zabilježen je širok spektar imunoloških defekata u HCL-a, kao što je neutropenija, monocitopenija, prisutnost inhibitora kemotaktičnih faktora, smanjena produkcija interferona-gama te nedostatak aktivnosti NK stanica (engl. *Natural Killer*)^{13,14}. Smatra se da monociti, odnosno makrofagi te NK stanice imaju važnu ulogu u sprječavanju razvoja neoplazmi^{15,16}. U slučaju našeg pacijenta, preostaje mogućnost da se napravi molekularno testiranje na BRAF V600E mutaciju, a u slučaju da je test pozitivan, mogla bi se primijeniti specifična terapija, odnosno BRAF inhibitori¹⁷.

Pacijent u prikazu slučaja bio je izložen radioterapiji tijekom liječenja liposarkoma, a leukemija vlasastih stanica uspješno je liječena kladribinom. Posljednjih godina dolazi do poboljšanja u cjelokupnom preživljenju oboljelih od HCL-a. Unatoč tome što se nižu terapijski uspjesi, potrebno je minimizirati neželjene učinke terapije i poboljšati kvalitetu života pacijenata. Budući da su sekundarne maligne bolesti važan uzrok morbiditetu i mortalitetu pacijenta s HCL-om, potrebne su nove epidemiološke studije i dodatna istraživanja koji bi odgovorili na pitanje što je uzrok povećane incidencije drugih zloćudnih tumora u pacijenata s HCL-om. Od najveće je važnosti pacijente s ovom vrstom limfoproliferativne bolesti pažljivo pratiti i vršiti sve mjere primarne i sekundarne prevencije drugih vrsta raka.

ZAKLJUČAK

U ovom jedinstvenom prikazu slučaja pacijenta s metakronom pojavom liposarkoma, HCL-a i karcinoma bubrega željela se istaknuti povećana sklonost pojavi drugih zloćudnih tumora u pacijenata s HCL-om. Tijekom praćenja pacijenta s ovom limfoproliferativnom bolesti potrebno je misliti na moguću pojavu drugih tumora, budući da su sekundarne maligne bolesti čest uzrok mortaliteta i morbiditeta u ovoj grupi pacijenata. Potrebna su daljnja istraživanja mogućeg učinka kemoterapije

na pojavu sekundarnih tumora, ali isto tako imunoloških i eventualnih drugih patofizioloških mehanizama samog HCL-a koji mogu dovesti do češće pojave drugih zloćudnih novotvorina.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Somasundaram V, Purohit A, Aggarwal M, Manivannan P, Mishra P, Seth T et al. Hairy cell leukemia: A decade long experience of North Indian Hematology Center. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2014;35:271-5.
2. Getta BM, Woo KM, Devlin S, Park JH, Abdel-Wahab O, Saven A et al. Treatment outcomes and secondary cancer incidence in young patients with hairy cell leukemia. *Br J Haematol* 2016;175:402-9.
3. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. 4th Edition. Zagreb: Medicinska naklada, 2014;347.
4. Senatore FJ, Dasanu CA. Synchronous gastric and ampullary adenocarcinomas in a hairy cell leukemia patient treated with pentostatin eight years prior. *J Oncol Pharm Pract* 2016;22:543-7.
5. Dasanu CA, Alexandrescu DT. Risk of additional cancers in untreated and treated hairy cell leukemia patients. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:41-50.
6. Nielsen B, Braide I, Hasselbalch H. Evidence for an association between hairy cell leukemia and renal cell and colorectal carcinoma. *Cancer* 1992;70:2087-90.
7. Lawlor E, Willoughby R, O'Brian DS, Daly PA. Multiple neoplasms in hairy cell leukaemia. *Acta Haematol* 1984;72:57-60.
8. Jain P, Pemmaraju N, Ravandi F. Update on the biology and treatment options for hairy cell leukemia. *Curr Treat Options Oncol* 2014;15:187-209.
9. Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood* 1998;92:1918-26.
10. Larsen CR, Hansen PB, Clausen NT. Aggressive growth of epithelial carcinomas following treatment with nucleoside analogues. *Am J Hematol* 2002;70:48-50.
11. Kurzrock R, Strom SS, Estey E, O'Brien S, Keating MJ, Jiang H et al. Second cancer risk in hairy cell leukemia: analysis of 350 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1803-10.
12. Rosenberg JD, Burian C, Waalen J, Saven A. Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series. *Blood* 2014;123:177-83.
13. Kjeldsberg CR. Leukocyte mobilization in leukemic reticuloendotheliosis. *Ann Intern Med* 1978;88:268-9.
14. Ruco LP, Procopio A, Maccallini V, Calogero A, Uccini S, Annino L et al. Severe deficiency of natural killer activity in the peripheral blood of patients with hairy cell leukemia. *Blood* 1983;61:1132-7.
15. Adams DO, Snyderman R. Do macrophages destroy nascent tumors?. *J Natl Cancer Inst* 1979;62:1341-5.
16. Hanna N, Burton RC. Definitive evidence that natural killer (NK) cells inhibit experimental tumor metastasis in vivo. *J Immunol* 1981;127:1754-8.
17. Ziai J, Hui P. BRAF mutation testing in clinical practice. *Expert Rev Mol Diagn* 2012;12:127-38.